

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300236

研究課題名(和文)「糖尿病潜伏期」の病態解明と新規介入法の開発

研究課題名(英文) Investigation for pathophysiology in latent phase of diabetes and development of new interventional method

研究代表者

河盛 隆造 (Kawamori, Ryuzo)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00116021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：現在までに、わずかな空腹時血糖値の増加が2型糖尿病の危険因子として示されてきた。しかしながら、軽度の空腹時血糖値上昇に関する病態生理は完全に解明されていない。我々は、軽度の空腹時血糖値上昇の期間を糖尿病潜在期と定義し、そのメカニズムを調査した。横断的、介入研究によりアルコール多飲が肝インスリン抵抗性を惹起し、軽度の空腹時血糖値の上昇に繋がることを明らかとした。これらの結果は、糖尿病潜在期にある者においては飲酒の制限が2型糖尿病発症予防効果を有する可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：It has been demonstrated that slight increase in fasting plasma glucose (FPG) is risk factor of type 2 diabetes. However, pathophysiology of increase in FPG has not been fully understood. We defined the phase with slight FPG elevation as "latent phase of diabetes" and investigated the mechanism of FPG elevation. We performed cross-sectional study and intervention study and found out that heavy alcohol consumption induce hepatic insulin resistance and contribute to mild elevation of FPG. These data suggested that alcohol cessation may have preventive effect for type 2 diabetes in subjects with latent phase of diabetes.

研究分野：糖尿病学

キーワード：糖尿病 インスリン抵抗性 飲酒

1. 研究開始当初の背景

日本における糖尿病患者数は増加の一途を辿っている。2007年の集計では、糖尿病または糖尿病が強く疑われる人は2,210万人にまで達しており、今後の予防的な対策が急務である。近年、耐糖能障害(IGT)に対する介入が数多く行われ、食事、運動療法の糖尿病発症予防効果が立証されてきた。また、我々の検討により、 α グルコシターゼ阻害剤による薬物療法も日本人のIGTから2型糖尿病の進展を抑制した(Kawamori R. et al. Lancet 2009; 373: 1607-14)。しかしながら、それらの効果は完全では無く、「どのような時期にどのような介入することが最も効果的であるか」という問題に関しては、今後さらなる検討が求められている。

それでは、糖尿病は一体いつ頃から発症に向けた病態の進行が見られるのであろうか？最近発表された約6,500人を対象とした観察研究により、糖尿病を発症する10年以上前から空腹時血糖値が100mg/dlに達してその後微増を続け、糖尿病発症の前年になって初めて空腹時血糖値が110mg/dlを越えることや、IGTとなるのは発症の3~4年程度前であることが明らかとなった(Lancet 2009; 373: 2215-2221)。よって、空腹時血糖110mg/dl以上やIGTを異常値とすると、徐々に進行している糖尿病に至る病態を長期間傍観することになり、予防の適切な時期を逃してしまうことになる。そのため、我が国においても2008年度の特設機能健診から空腹時血糖値の基準が以前の110から100mg/dlに低く設定され、100~109mg/dlまでの血糖値が正常高値とようやく認識されつつある。しかしながら、「糖尿病潜伏期」とも言えるこの時期において「どの時期にどのような介入を行うべきか」については未だに共通した見解が得られていない。その原因の一部は、非肥満者が大多数を占める我が国において、僅かに空

腹時血糖値が上昇する間に病態生理学的にどのような変化が生じているか、精密な検証がほとんど行われていないことに起因している。この点に関連して我々は、精密な代謝測定系を駆使し、糖尿病やメタボリックシンドロームにおける新たな病態の分類法と、それに応じたオーダーメイドの治療法の開発を目指して研究を続けてきた。具体的には、 ^1H -magnetic resonance spectroscopy (MRS)法による肝臓、骨格筋における細胞内脂質(異所性脂肪)の測定、安定同位体ブドウ糖を用いた肝臓、骨格筋の精密なインスリン抵抗性測定をそれぞれ開発し、非肥満者においても、骨格筋や肝臓に異所性脂肪が蓄積しているとインスリン抵抗性が発生する、食事療法は主に肝臓、運動療法は主に骨格筋の異所性脂肪を減少させインスリン抵抗性を改善させうることを明らかとしてきた(Tamura Y et al. J Clin Endocrinol Metab., 2005, Sato F et al. J Clin Endocrinol Metab., 2007, Tamura Y et al. Metabolism, 2008, Sakurai Y. J Diabetes Invest, 2011)。これらのことから、現在までの肥満の基準とされてきた、体格指数、腹囲といったマーカーに加えて、異所性脂肪量を評価することにより、非肥満者の隠れた病態が捉えられるだけではなく、そのタイプに応じたオーダーメイドの介入が可能になることが考えられる。しかしながら、現在まで「糖尿病潜伏期間」において異所性脂肪蓄積、インスリン抵抗性、インスリン分泌がどれからどのように増悪していくのかは全く検証されていない。糖尿病予防として、経口糖負荷試験によりIGTを発見し、生活習慣介入により発症予防をする、という方策は重要であるが、IGTから糖尿病の発症まで大よそ3~4年かかることから、空腹時血糖値が100mg/dlを越えてから約10年近くは「糖尿病潜伏期」として問題を傍観していることが推測される。その間に、「インスリン分泌低下」「インスリン抵

抗性増大」が徐々に進行していることを示唆している報告も存在するが、それらの研究の問題点として、欧米の肥満者を中心としたデータである、インスリン抵抗性の程度は糖負荷試験のデータ等を用いた簡易法が利用され正確でない、非肥満者の病態に重要である異所性脂肪が測定されていない、という多くの問題点が含まれていた。本研究は、これらの問題点をすべて解消し、日本人を含む東アジア人の病態を適切に捉え、それに応じた予防策を講じる世界初の試みであり、その予防医学に与える意義は多大であると考えられる。

インスリン分泌は遺伝が大きく寄与していることが予想され、インスリン抵抗性はどちらかという生活習慣（運動不足・過栄養）から引き起こされる異所性脂肪蓄積が原因として重要であると推測される。それぞれの対処法はその原因に直接アプローチした方が効率の良い予防に繋がると考えられるが、現状ではこれらのタイプ分けは特別に行われておらず、画一的な介入が行われて来た。本研究により、非肥満の「糖尿病潜伏期」のタイプを知ることが可能となれば、そこに対するアプローチを個別に変えることが可能になり、より効率の良い介入方法になりうるものが予想される。

2. 研究の目的

本研究においては、我が国に特徴的な非肥満者において「糖尿病潜伏期」に生じる異所性脂肪蓄積、インスリン抵抗性を明らかとし、新規のオーダーメイド型の糖尿病発症の抑制法を考案することを目的とした。本目的を達成するために、以下の二つのテーマについて検討を行った。

テーマ 横断的に被験者を詳細に解析する調査により、非肥満者における「糖尿病潜

伏期」に生じるインスリン抵抗性、異所性脂肪蓄積の変化を明らかとし、そこに関与する因子（身体活動量、食事組成、アルコール摂取量、SNP など）について解析する。

テーマ テーマ で抽出された空腹時血糖値の上昇に関連する生活習慣について短期の介入試験を行い、その因果関係について検討を行う。

3. 研究の方法

テーマ

被験者はBMI21~24.99kg/m²の非肥満男性とした。被験者に対して身長・体重・血圧測定、採血を行い、基準を満たした被験者を登録する。身体活動量はメモリー付加速度計（ライフコーダー；スズケン社製）及び質問紙（IPAQ）、食事内容（DHQ）、睡眠（ピッツバーグ睡眠テスト）は質問紙により検討する。体脂肪量、¹H-MRS法による前脛骨筋・ヒラメ筋・肝臓における細胞内脂質の定量、MRIによる腹腔内脂肪・皮下脂肪量の定量、FMD法による血管内皮機能、超音波による頸動脈の内膜中膜複合体、外側広筋からの筋生検、安定同位体[6,6-²H₂]glucoseを用いた9時間連続で行う2ステップ高インスリン正常血糖クランプ検査（インスリン注入速度 10mU/m²/min、20mU/m²/min）、75g経口糖負荷試験、エルゴメーターを用いたランブ負荷による最大酸素摂取量の測定を行う。

テーマ

テーマ により、非肥満者において、空腹時血糖の上昇は主に肝インスリン抵抗性と密接な関係を示すこと、肝インスリン抵抗性の原因探索により、アルコール摂取量が最も強い因子として抽出されること、を明らかとなった（後述）。それゆえ、テーマ においては、肝インスリン抵抗性(IR)に対するア

ルコール摂取の影響を明らかとすることを目的とした。
対象は非糖尿病の男性で日常的にアルコールを摂取し、空腹時血糖値が 95mg/dl 以上の者 10 名。被験者に対して生活習慣の調査、¹H-MRS 法による前脛骨筋・ヒラメ筋・肝臓における細胞内脂質の定量、MRI による腹腔内脂肪・皮下脂肪量の定量、[6,6-²H₂]glucose を用いた 2 ステップ高インスリン正常血糖クランプ (インスリン注入速度 10、20mU/m²/min を各 3 時間) により肝臓、骨格筋の IR を個別に判定した。その後 7 日間のアルコール摂取を禁止し、前述の項目を再測定した。

4 . 研究成果

テーマ

対象者は非糖尿病患者 131 名であった。糖尿病潜伏期で重要とされる空腹時血糖値は、肝 IR と有意な相関を認めた ($r=-0.38, p<0.0001$)。その一方で肝 IR の規定因子として、アルコール摂取量が有意な因子として抽出され、他の因子で補正しても有意な関連を認めた ($r=0.31, p<0.001$)。これらの結果から、アルコールの多飲が肝 IR を引き起こし、空腹時高血糖の原因となっている可能性が示唆された。

テーマ

対象の平均年齢は 39.9±4.8 才、BMI 23.2±1.3kg / m²、アルコール摂取量は 37.7±18.9g / 日。7 日間の禁酒の結果、肝 IR と密接な関連がある空腹時血糖値は全例改善 (103.6±11.1mg/dl→97.1±7.3mg/dl, $P<0.01$) し、内臓脂肪面積の有意な低下も認められたが、骨格筋細胞内脂質、肝細胞内脂質は有意に変化しなかった。クランプ検査の結果、骨格筋 IR の指標は有意に改善しなかったが、肝インスリン感受性の指標である空腹時の

内因性糖産生率 (EGP)

(2.18±0.17→2.05±0.14mg/kg/min, $P<0.05$) クランプ 1st ステップにおける EGP (1.11±0.45→0.70±0.39mg/kg/min, $P<0.05$) は有意に低下した。

これらの結果から、テーマ により、アルコールが肝 IR を引き起こし、空腹時高血糖を生じさせている科の生が示唆され、実際にテーマ により 1 週間のアルコール飲料摂取制限は肝 IR を改善し、空腹時血糖値を低下させることが明らかとなった。

テーマ においては、対象者に対しては、飲酒以外の食事摂取や身体活動量が禁酒中においても、介入前と同等となるよう指導し、それが維持された。よって本研究で認めた糖代謝の改善は、食事摂取や身体活動とは独立したアルコール飲料摂取を制限した効果と考えられた。疫学的にも、非肥満者における過度の飲酒は糖尿病の危険因子であることが知られており (Diabetes Care.1999,Diabet Med. 2005) 本研究はその本質的なメカニズムである可能性がある。

どのような機序でアルコール飲料が肝インスリン抵抗性を惹起しうるかはまだ十分に明らかになっていない。少なくとも動物や *in vitro* の研究ではアルコールが肝 IR へ直接的影響があることが明らかとなっているが、今後さらなる検討が必要と考えられた。また、アルコール代謝酵素の活性はアジア人と欧米人で異なることが知られており、人種によりアルコールと糖尿病発症リスクの関連が異なる可能性がある。現在、予備的にアルコール代謝酵素の遺伝子多型の本研究結果に与える影響について解析を進めており、本結果により、個別性の高い介入が可能になることが期待される。

総括すると、本研究結果は、非肥満日本人において、飲酒が肝 IR を引き起こし、糖尿病潜在期の特徴である空腹時血糖値の軽度

上昇を引き起こしている可能性が示唆された。本研究は過去に行われた疫学研究とも矛盾しない結果である、我が国を含めた東アジア人における2型糖尿病発症を増加させるメカニズムの一部となっている可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 1件)

船山 崇, 田村 好史, 竹野 景海, 渡邊 隆宏, 川口美奈子, 山本理沙子, 笥 佐織, 藤谷与士夫, 河盛 隆造, 綿田 裕孝: 1週間のアルコール制限は肝臓特異的にインスリン感受性を改善し空腹時血糖値を低下させる: 第57回日本糖尿病学会年次核術集会、2014年5月22日~5月24日、大阪

6. 研究組織

(1)研究代表者

河盛 隆造 (KAWAMORI, Ryuzo)

順天堂大学・医学研究科・教授

研究者番号: 00116021

(2)研究分担者

笥 佐織 (KAKEHI, Saori)

順天堂大学・医学研究科・特任助教

研究者番号: 00450560

田村 好史 (TAMURA, Yoshifumi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 80420834